Article principal
de la

THESE DE DOCTORAT ES SCIENCES PHYSIQUES

soutenue le 9 décembre 1967

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BESANÇON

par

Bernard LAUDE

Ingénieur Chimiste I. C. B.
Licencié ès-Sciences
Maitre Assistant à la Faculté des Sciences de Besançon

Contribution à l'étude des produits de condensation du dioxobutyrate d'éthyle avec le paracrésol et quelques autres phénols para ou métasubstitués

---

Cette thèse a été enregistrée au Centre National de la Recherche Scientifique
sous le nº AO . 1841

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Annales Scientifiques de l'Université de Besançon 3e série - Chimie - Fascicule 6 - 1968

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PRODUITS DE CONDENSATION DU DIOXOBUTYRATE D'ÉTHYLE AVEC LE PARACRÉSOL ET QUELQUES AUTRES PHÉNOLS PARA OU MÉTASUBSTITUÉS*

par Bernard LAUDE

INTRODUCTION

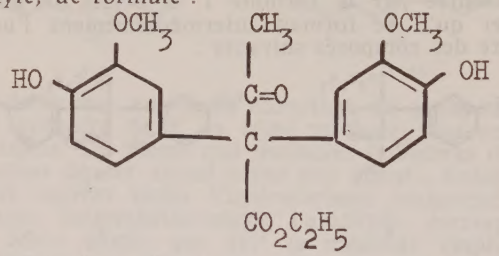
C'est à GUYOT et ses élèves que l'on doit les études les plus complètes sur les réactions des esters α, β -dicétoniques ainsi que sur celles des esters mésoxaliques. La condensation de ces esters avec les hydrocarbures aromatiques (1,2,3), *les phénols* (4,5,6,7,8), *les éthers phénoliques* (1,2,9,), *les amines primaires* (10, 11,12), *secondaires* (10,11,12,13), *tertiaires* (14,15), *et les diamines* (16) *conduit à l'obtention de composés variés. Ces produits de condensation avec une ou deux molécules de composé aromatique sont susceptibles de subir ensuite des transformations multiples.*

Par suite, c'est grâce à J. MARTINET, lui-même élève de GUYOT, que l'étude des produits de condensation des esters α, β -dicétoniques avec les composés aromatiques a été introduite parmi les préoccupations des laboratoires de l'Institut de Chimie de la Faculté des Sciences de Besançon. Ces recherches ont déjà permis d'accéder à de nouvelles séries de composés (17,18,19,20,21,22,23,24,25).

Les travaux de GUYOT dans le cas des phénols portaient essentiellement sur le gaïacol dans le but d'obtenir une méthode générale de préparation de la vanilline. En effet, GUYOT et GRY (4) *ont montré que les phénols jouissent de la propriété de se condenser avec une molécule d'un ester α, β -dicétonique quelconque, la condensation s'effectuant sur l'atome de carbone situé en α de la fonction ester en donnant des esters acidylphénylglycoliques. Ces esters sont susceptibles de se scinder au contact de certains réactifs en donnant les aldéhydes correspondants.*

La condensation du butanedioneoate d'éthyle, plus communément appelé dioxobutyrate d'éthyle CH_3-CO-CO-$COOC_2H_5$ *avec le gaïacol donne effectivement naissance à l'acétyl (méthoxy-3 hydroxy-4 phényl) glycolate d'éthyle.*

Mais GUYOT et GRY ont isolé au cours de cette condensation, effectuée au sein d'une solution acétique de chlorure de zinc, un produit secondaire, le bis (hydroxy-4 méthoxy-3 phényl)-2,2 oxo-3 butyrate d'éthyle, de formule :



Les phénols employés par ces auteurs se fixent tous sur le groupement carbonyle situé en α de la fonction ester par l'intermédiaire de leur sommet para qui est libre. Il semblait donc intéressant d'étudier la condensation d'un ester α, β -dicétonique avec des phénols dont le sommet para est occupé. Aussi avons-nous entrepris l'étude des produits de condensation du dioxobutyrate d'éthyle avec quelques phénols parasubstitués (26,27).

Le dioxobutyrate d'éthyle, CH_3-CO-CO-$CO_2C_2H_5$ *a été préparé selon la méthode de DENIS* (28). *Il se présente sous la forme d'une huile mobile, jaune d'or, ayant l'odeur agréable des α-dicétones :* Eb_{14} = 71-72°, n_D^{23} = 1,425. *Le produit même purifié reste très avide d'eau et l'hémihydrate incolore cristallise,* F = 138-140°.

Les buts de notre travail ont donc consisté à déterminer la structure des produits de condensation du dioxobutyrate d'éthyle avec certains phénols, à en étudier les propriétés chimiques ainsi que celles de leurs produits de transformation.

★ *Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques enregistrée au C. N. R. S. sous le n° A. O. 1841*

CHAPITRE I

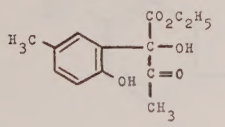
CONDENSATION DU DIOXOBUTYRATE D'ÉTHYLE AVEC LE PARACRÉSOL DANS UNE SOLUTION ACÉTIQUE DE CHLORURE DE ZINC ANHYDRE

Nos premières condensations du dioxobutyrate d'éthyle ont été effectuées avec des phénols para-substitués et c'est avec le paracrésol que nous avons débuté. Aussi choisirons-nous ce dernier à titre d'exemple dans ce chapitre. On opère au sein d'une solution de chlorure de zinc anhydre dans l'acide acétique maintenue à 60° pendant 6 heures. On constate que le milieu réactionnel devient rouge intense. Un produit incolore précipite avec un rendement de l'ordre de 70 % par rapport à l'ester mis en œuvre lorsqu'on utilise trois molécules de phénol pour une d'ester.

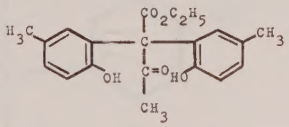
Nous appellerons A le produit ainsi obtenu. Purifié par cristallisation dans l'éthanol, il a un point de fusion parfaitement déterminé F = 121°,5*. L'analyse élémentaire, combinée à la détermination de la masse moléculaire par ébullioscopie, permet de lui attribuer la formule brute $C_{20}H_{20}O_4$. La réaction s'est donc effectuée par condensation de deux molécules de phénol avec une molécule d'ester et départ de deux molécules d'eau :

$$2\ C_7H_8O + C_6H_8O_4 \rightarrow C_{20}H_{20}O_4 + 2H_2O$$

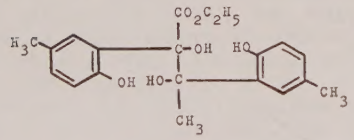
A cette formule brute, on peut faire correspondre plusieurs formules développées et nous montrerons ultérieurement que la structure réelle est celle qui est représentée par la formule I. A priori on pouvait penser qu'il se formait intermédiairement l'un ou l'autre des composés suivants :



B



C



D

Quelles que soient les conditions opératoires (réaction effectuée à la température ambiante, mise en œuvre des réactifs en quantité équimoléculaire, etc.) nous n'avons jamais réussi à isoler l'un ou l'autre de ces composés.

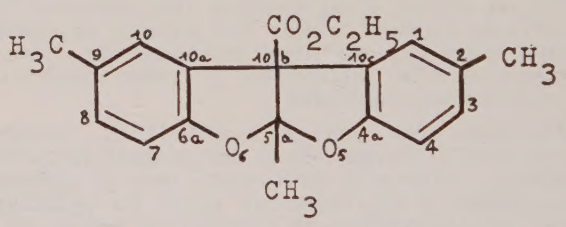
* Remarque : Tous les points de fusion ont été déterminés par projection sur bloc Maquenne et comportent une correction de colonne émergente. Nous avons utilisé la notation Fi (point de fusion instantané) chaque fois que la température de fusion déterminée par chauffage progressif s'est révélée nettement inférieure à celle obtenue par projection suivie de fusion instantanée.

Néanmoins, il semble raisonnable de penser que le premier stade de la réaction consiste en une attaque électrophile acidocatalysée du carbonyle-2 du dioxobutyrate d'éhyle au niveau des sommets à forte concentration électronique du paracrésol, c'est-à-dire en ortho de l'hydroxyle essentiellement puisque la position para est occupée. Le composé B ainsi formé peut ensuite conduire au cours d'une seconde réaction de type électrophile avec une autre molécule de paracrésol, soit à D, soit à C avec perte d'une molécule d'eau selon que le deuxième carbonyle du dioxobutyrate d'éthyle participe ou non à la réaction. Le chlorure de zinc joue donc le double rôle de catalyseur acide au sens de LEWIS et de déshydratant au moment où il y a élimination d'eau.

Au cours de la dernière étape, selon que le produit intermédiaire présent dans le mélange réactionnel est C ou D, il y a perte d'une ou de deux molécules d'eau.

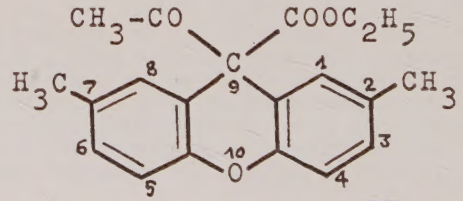
1)Si le composé intermédiaire présent au sein de la solution a la structure C, il peut perdre une molécule d'eau.

a) Soit par acétalisation interne entre les deux hydroxyles phénoliques et le carbonyle-3 pour donner le composé A de structure I dont la formule est celle du triméthyl-2,5a,9 dihydro-5a,10b benzofuro(2,3-b) benzofuranne carboxylate-10b d'éthyle.



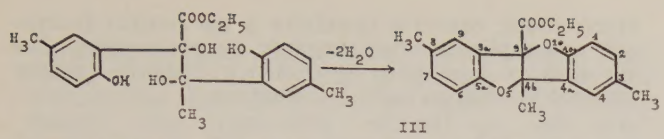
I

b) Soit par déshydratation entre les deux fonctions hydroxyles phénoliques, ce qui donnerait alors comme structure du composé A celle du diméthyl-2,7 acétyl-9 xanthène carboxylate-9 d'éthyle, II.



II

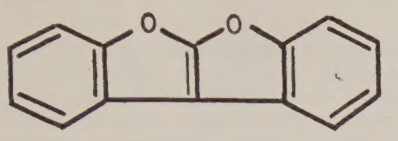
2) Si au contraire les deux carbonyles du dioxobutyrate d'éthyle réagissent de la même façon avec une molécule de paracrésol, à la formation intermédiaire de D succèderait le départ de deux molécules d'eau qui ne peut se faire selon toute vraisemblance qu'en donnant le composé de structure III.



III

Il s'agit du triméthyl-3, 4b, 8 dihydro-4b,9b benzofuro(3,2-b)benzofuranne carboxylate-9b d'éthyle.

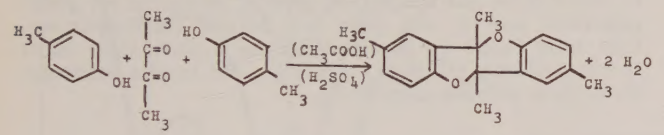
Entre ces trois structures possibles I, II, III, pour le composé A, on peut dans un premier temps abandonner la formule II. En effet, d'une part il n'est



Benzofuro(2,3-b)benzofuranne

Des composés dérivés de ces deux squelettes de base sont signalés dans la littérature (29, 30).

Le tétraméthyl-3,4b,8,9b dihydro-4b,9b benzofuro (3,2-b)benzofuranne de formule IV fut préparé par SISIDO et coll. (30) afin d'identifier le produit de condensation du diacétyle avec deux molécules de paracrésol, produit qui est effectivement celui dont la structure est représentée par la formule IV.

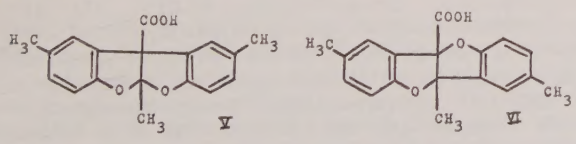


IV

Pour élucider la structure de notre composé A nous avons donc tenté de réduire le groupement carboxylate d'éthyle $-CO_2C_2H_5$ en un groupe méthyle CH_3. Si A peut être représenté par la formule I ou III, le produit obtenu devrait être différent ou identique à IV déjà isolé par SISIDO et ses collaborateurs (30). La réduction peut se faire en transformant intermédiairement la fonction ester en fonction acide carboxylique. Dans ce but nous avons donc effectué la saponification du composé A.

Saponification du composé A

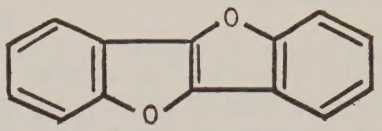
Effectuée à l'aide de potasse méthanolique, elle permet d'obtenir l'acide correspondant E avec un rendement sensiblement quantitatif. C'est un produit incolore, solide qui fond par projection en se décomposant à 267°. Cet acide traité par le sulfate d'éthyle en milieu alcalin redonne le composé de départ A, ce qui indique bien que la saponification n'a pas affecté autrement le squelette de la molécule. Selon notre hypothèse, ce composé E peut avoir pour formules celles de composés V ou VI, qui répondent toutes deux à l'analyse élémentaire quantitative ainsi qu'à la détermination de la masse moléculaire du composé E effectuée par potentiométrie dans le méthanol.



V VI

pas possible de préparer de dérivés caractéristiques de la fonction carbonyle portée par le sommet 9 de la formule II. D'autre part l'acide E correspondant au composé A a été isolé sans difficulté, alors que selon la formule II cet acide serait β-cétonique et se dégraderait sans doute très facilement.

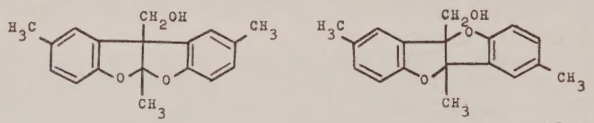
Nous avons donc tenté d'établir la structure du produit de condensation A en prenant comme hypothèse de travail les formules I et III. Ces deux structures dérivent des deux hétérocycles fondamentaux suivants :



Benzofuro(3,2-b)henzofuranne

Réduction de l'acide E en alcool primaire F

Cette opération s'effectue au moyen de tétrahydruroaluminate de lithium selon la technique proposée par NYSTROM et BROWN (31) signalée par GAYLORD (32). Par recristallisation dans l'éthanol on recueille un produit incolore de point de fusion bien déterminé, F = 166°, avec un rendement de plus de 80 %. Les résultats de l'analyse de ce produit F permettent de lui attribuer les formules développées VII ou VIII dérivant des formules V et VI.



VII VIII

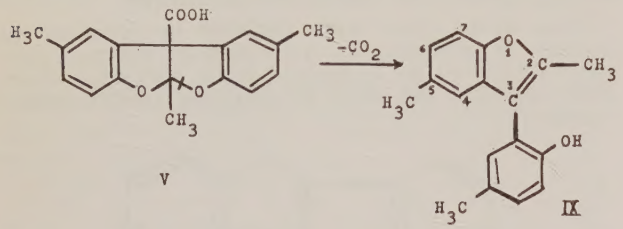
Les différents essais de réduction du groupement alcool primaire de E en reste méthyle sont restés infructueux. De même nos multiples tentatives d'halogénation de cet alcool n'ont pas abouti. Enfin on pouvait espérer isoler l'hydrocarbure recherché en préparant intermédiairement l'aldéhyde correspondant. Mais quelle que soit la méthode employée nous n'avons pu obtenir cet aldéhyde.

Nous avons donc entrepris l'étude des produits de transformation de A pour choisir entre les deux structures I et III celle qui rend compte de la manière la plus satisfaisante des propriétés chimiques de notre composé.

Hydrolyse de l'acide E en milieu acide

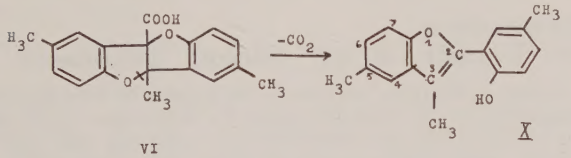
L'acide E de structure V ou VI soumis à l'action d'un mélange bouillant d'acides acétique (4 parties) et chlorhydrique (1 partie) concentrés, perd du dioxyde de carbone en donnant avec un très bon rendement (98 % en produit brut) une substance J solide, incolore, de point de fusion F = 92° après recristallisation dans le cyclohexane. Cette substance a été identifiée comme étant un dérivé du benzo(b) furanne. En même temps que la décarboxylation, il y a donc coupure de l'un des deux cycles dihydrofuranniques. Il apparaît alors un groupement hydroxyle susceptible d'être mis en évidence par méthylation (K, F = 69°), ou benzoylation (M, F = 139°) et une double liaison entre les carbones 2 et 3 du cycle benzofurannique.

Le schéma réactionnel peut s'écrire de deux façons selon la structure choisie pour l'acide E. Si l'acide E possède la structure V, il doit donner naissance au diméthyl-2,5(hydroxy-2 méthyl-5 phényl-)3 benzofuranne de formule IX.



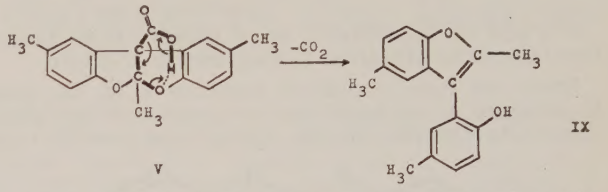
V IX

Si au contraire, c'est la structure VI qui est celle de l'acide E, on obtiendra sans doute le diméthyl-3,5 (hydroxy-2 méthyl-5 phényl)-2 benzofuranne, X.



VI X

De plus, la réaction s'effectuant également lorsqu'on chauffe l'acide E seul jusqu'à fusion et cessation du dégagement gazeux, on peut penser que l'élimination de CO_2 implique à peu près certainement une réaction monomoléculaire. Nous pensons qu'un mécanisme réactionnel mettant en jeu un transfert électronique concerté circulaire à six centres fournirait une explication satisfaisante du phénomène. Ces six centres sont mis en évidence dans le schéma proposé ci-dessous pour la structure V.



V IX

Ces six atomes forment un cycle hexagonal gauche visible lorsqu'on effectue la construction de la molécule à l'aide de modèles moléculaires. Cette construction permet d'envisager comme probable la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène de la fonction acide et l'oxygène de l'un des deux cycles dihydrofuranniques.

Le spectre d'absorption infrarouge de l'acide E proposé ci-dessous (figure 1) présente bien les caractéristiques d'une bande ν(OH) correspondant à un groupement hydroxyle associé. Mais de telles caractéristiques ne peuvent être celles d'une liaison hydrogène intramoléculaire que si elles subsistent lorsqu'on dilue l'échantillon dissout dans CCl_4 (33). Encore faut-il que des associations intermoléculaires ne subsistent pas à dilution élevée, ce qui n'est généralement pas le cas pour les acides carboxyliques. Une telle étude ne serait donc pas significative dans le cas présent. De plus l'acide E s'est révélé extrêmement peu soluble dans CCl_4.

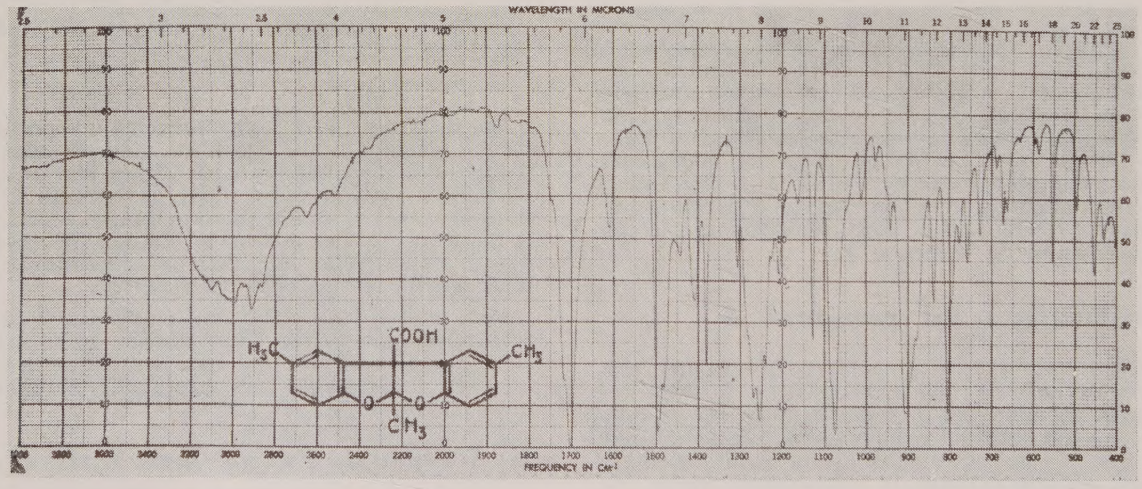
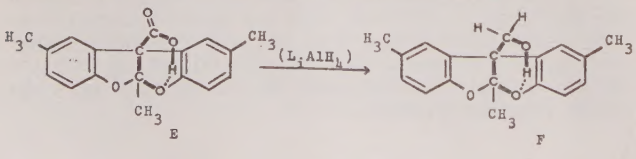


Figure 1 — Spectre d'absorption IR de l'acide E, Fi = 267° (déc.), provenant du paracrésol (échantillon solide dilué à 5 ‰ dans KBr).

Nous avons donc étudié le spectre infrarouge de l'alcool F préparé par réduction de E. S'il existe une telle liaison hydrogène dans l'alcool F, on peut penser qu'il en est de même dans l'acide E.



E F

On trouve dans la littérature (34, 35) des exemples d'une liaison hydrogène interne entre un groupe hydroxyle d'alcool primaire et un atome d'oxygène hétérocyclique. En particulier, FLETT (34) signale que le spectre infrarouge de l'hydroxyméthyl-2 tétrahydrofuranne présente un pic étroit et important à 3590 cm^{-1}, correspondant à la vibration de valence du groupe OH associé, ν(O-H)*a*, et un épaulement faible mais bien défini à 3625 cm^{-1} pour la fréquence du groupe OH libre, ν(O-H)*l*.

L'étude spectroscopique infrarouge de l'alcool F en solution dans CCl_4 révèle la présence de bandes d'absorption analogues dans la région ν(O-H). Les valeurs des fréquences ν(O-H)*l* = 3635 cm^{-1} et ν(O-H)a = 3596 cm^{-1} sont proches de celles relevées par FLETT ains que le déplacement $\Delta\nu$ = ν(O-H)*l* - ν(O-H)*a* = 39 cm^{-1}.

De plus, l'examen des spectres IR de l'alcool F à différentes concentrations (figure 2) montre que les valeurs de ν(O-H)*a* et ν(O-H)*l* ne varient pas par dilution, notamment en passant à des concentrations inférieures à 0,01 M, limite d'existence des liaisons intermoléculaires selon M. TICHY (33). Le rapport des intensités des deux bandes ne varie pas non plus par dilution.

Ces phénomènes sont caractéristiques d'une liaison hydrogène intramoléculaire. On peut donc affirmer que l'alcool F en comporte une, et il est raisonnable de penser que l'acide E peut également présenter une liaison hydrogène interne.

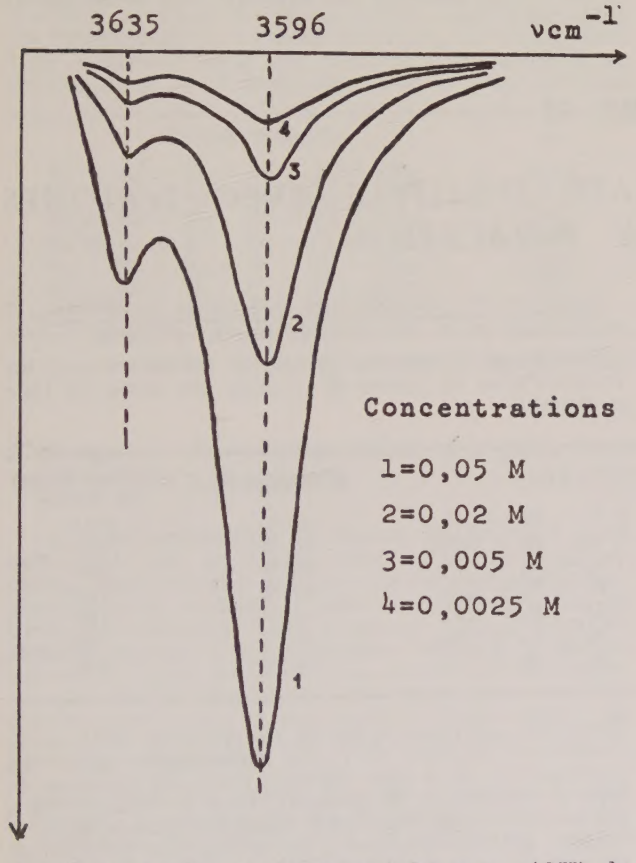


Figure 2 - Bandes d'absorption infrarouge ν(OH) de l'alcool F dans CCl_4 à diverses concentrations. Epaisseur de la cellule : l = 0,440 mm.

Dans le cas de la structure VI pour l'acide E, la réaction se déroulerait selon un mécanisme similaire.

Signalons que le passage de X à IX, et inversement, par transposition est improbable, car ROYER et BISAGNI (36) ont montré que les alcoyl-2 aryl-3 benzofurannes ne se transposent pas en aryl-2 alcoyl-3 benzofurannes.

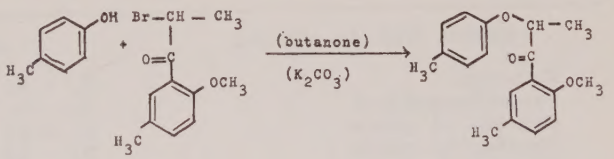
Selon notre hypothèse, on se trouve donc en présence d'un composé J qui peut être un dérivé du méthyl-2 phényl-3 benzofuranne IX ou un dérivé du méthyl-3 phényl-2 benzofuranne X. Pour établir sans ambiguité la formule de J nous avons essayé de préparer IX par une autre méthode.

Synthèse du diméthyl-2,5 (hydroxy-2 méthyl-5 phényl) -3 benzofuranne

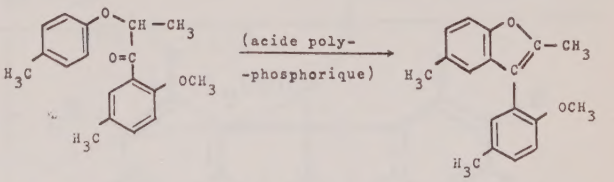
Nous avons donc entrepris la synthèse du composé IX selon la méthode de DAVIES et MIDDLETON (37) qui consiste en la cyclodéshydratation d'une α-phénoxyacétophénone.

A partir de l'éther méthylique du paracrésol on prépare la méthoxy-2méthyl-5 propiophénone selon BUU HOI et M. DE CLERQ (38). Cette cétone est traitée par le brome selon le mode opératoire préconisé par LIMAYE et PENDSE (39) ce qui permet d'obtenir avec un rendement de 80 % la méthoxy-2 méthyl-5 α-bromopropiophénone, $Eb_{7,5}$ = 168-170°, isolée précédemment par ARDIS et ses collaborateurs (40).

On condense ensuite cette cétone α-bromée avec le paracrésol en solution dans la méthyléthylcétone bouillante en présence de carbonate de potassium anhydre. On isole ainsi avec un rendement de 70 % l'α-paratolyloxy méthoxy-2 méthyl-5 propiophénone XI. Ce composé, solide, incolore, recristallisé dans l'éthanol fond à 74° et n'avait encore jamais été signalé dans la littérature. On le soumet à l'action de l'acide polyphosphorique à 80° pendant 4 heures et on recueille après dilution dans l'eau un produit XII, incolore, qui recristallisé du butanol secondaire fond à 69°. La structure de ce produit est bien celle de la formule XII puisque ROYER et BISAGNI ont montré que les alcoyl-2 aryl-3 benzofurannes ne se transposent pas.



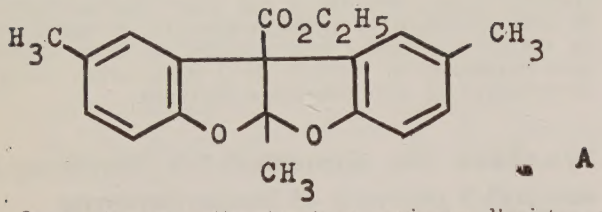
XI



XII

Le composé XII ainsi obtenu est identique au produit K préparé par méthylation de J. On peut d'ailleurs déméthyler XII par le chlorure de pyridinium selon PREY (41) ce qui donne le composé J attendu, F = 92°, avec un rendement supérieur à 80 %. Nous avons donc ainsi établi que la structure de J correspond bien à la formule IX. Et en suivant les réactions de transformation en sens inverse, on peut affirmer que la structure I est bien celle du produit de condensation initial A.

Isomérie



A

On peut pour cette structure envisager l'existence d'un couple d'isomères cis-trans. Mais nous n'avons jamais réussi à isoler qu'un seul composé A. Il paraît raisonnable de penser que nous avons sans doute affaire à l'isomère cis et ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord la construction de la molécule à l'aide de modèles moléculaires montre clairement que la tension doit être beaucoup plus grande dans le cas d'une structure trans puisque les hétérocycles pentagonaux seraient alors fortement gauches. Par ailleurs pour l'acide E et l'alcool F de formules V et VII la structure cis est plus propice à l'établissement de la liaison hydrogène entre un oxygène acétalique d'un des cycles dihydrofuranniques et l'hydrogène du groupement hydroxyle de la fonction acide (E) ou l'hydrogène du groupement hydroxyle de la fonction alcool primaire (F).

Ce travail permet donc d'accéder à un dérivé de méthyl-2 phényl-3 benzo(b)furanne et cette méthode de préparation a sur celle de DAVIES et MIDDLETON (37) l'avantage de s'effectuer en trois opérations (à partir du moment où l'on dispose de dioxobutyrate d'éthyle) au lieu de six, les deux dernières ayant par surcroît un rendement sensiblement quantitatif.

Nous l'avons donc appliquée à trois autres phénols parasubstitués autres que le paracrésol ainsi qu'à d'autres phénols non substitués en para, mais qui ont donné des réactions semblables. Les résultats obtenus sont regroupés dans le chapitre suivant.

Néanmoins, cette méthode n'est pas générale en ce sens que les dérivés obtenus portent des substituants alcoyles ou alcoxyles suivant le phénol utilisé et possèdent toujours un hydroxyle en ortho sur le phényl-3.

CHAPITRE II

CONDENSATION DU DIOXOBUTYRATE D'ÉTHYLE AVEC D'AUTRES PHÉNOLS QUE LE PARACRÉSOL

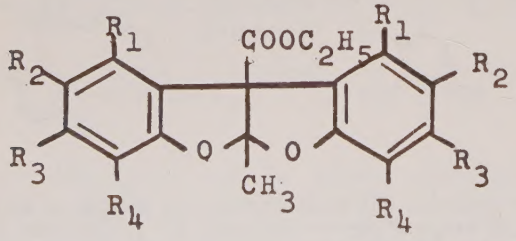
Nous avons étendu les résultats obtenus avec le paracrésol, décrits dans le précédent chapitre, aux phénols suivants :

Trois phénols parasubstitués : le paraméthoxyphénol et les diméthyl-2,4 et -3,4 phénols.

Trois autres phénols non substitués en para : le métacrésol et les diméthyl-2,3 et -3,5 phénols.

Le tableau ci-dessous réunit les rendements et les températures de fusion de chacun des corps de type A obtenus :

PHENOL MIS EN ŒUVRE	SUBSTITUANTS	Rendements	Températures de fusion
Paracrésol	$R_1 = R_3 = R_4 = H$ $R_2 = CH_3$	70 %	121°5
Paraméthoxyphénol	$R_1 = R_3 = R_4 = H$ $R_2 = OCH_3$	45 %	142-3°
Diméthyl-2,4 phénol	$R_1 = R_3 = H$ $R_2 = R_4 = CH_3$	65 %	165°
Diméthyl-3,4 phénol	$R_1 = R_4 = H$ $R_2 = R_3 = CH_3$	90 %	176°
Métacrésol	$R_1 = R_2 = R_4 = H$ $R_3 = CH_3$	16 %	110°
Diméthyl-2,3 phénol	$R_1 = R_2 = H$ $R_3 = R_4 = CH_3$	35 %	166°
Diméthyl-3,5 phénol	$R_2 = R_4 = H$ $R_1 = R_3 = CH_3$	13 %	176°



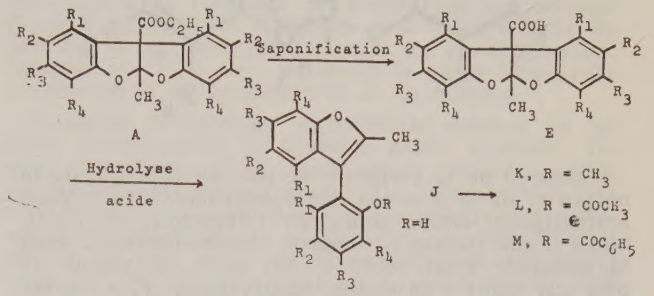
A

Les rendements sont donc sensiblement différents et on peut classer ces composés en deux catégories d'après les rendements de la réaction. D'une part, les rendements inférieurs à 40 % sont ceux des composés obtenus à partir de phénols non parasubstitués. D'autre part, les rendements nettement supérieurs à 40 % sont obtenus pour des produits de type A provenant de phénols dont le sommet para est occupé. Cela s'explique assez facilement dans la mesure où l'un des stades de la réaction consiste en une attaque électrophile ainsi que nous l'avons suggéré. Or cette attaque se fait au niveau d'un sommet de la molécule de phénol à forte concentration électronique, c'est-à-dire en ortho ou para de la fonction phénol. Mais pour obtenir un composé de type A, il est nécessaire que cette attaque ait lieu au niveau du sommet ortho. Il est donc normal que, dans le cas où les deux sommets ortho et para sont libres (métacrésol, diméthyl-2,3 et 3,5 phénols), la réaction se fasse avec un rendement bien moindre que lorsque le sommet para est occupé (paraméthoxyphénol, diméthyl-2,4 et -3,4 phénols).

Avec le diméthyl-3,4 phénol, le rendement atteint 90 %. D'autre part, la réaction est pratiquement terminée au bout d'une heure à 60°, alors qu'il faut attendre 6 heures avec les autres phénols. Ceci confirme également notre hypothèse d'un premier stade de la réaction consistant en une attaque électrophile pour laquelle le sommet 6 du diméthyl-3,4 phénol semble parfaitement indiqué par suite des effets concordants de l'hydroxyle et du groupement méthyle situé en 3 (bien que le sommet 2 présente les mêmes caractères, l'attaque n'y est sans doute pas aussi facile du fait de l'encombrement stérique dû au groupe méthyle en 3).

La saponification des produits A par la potasse alcoolique, puis dissolution dans l'eau et acidification par l'acide chlorhydrique dilué donne avec des rendements sensiblement quantitatifs les acides de type E. Ces acides fondent tous en se décomposant et en donnant lieu à un dégagement gazeux dû à une décarboxylation. Cette décarboxylation accompagnée de l'ouverture de l'un des deux cycles dihydrofuranniques se produit également lorsque l'on soumet ces acides à l'action d'un mélange bouillant d'acides acétique et chlorhydrique concentrés dans les proportions de 4 parties pour une. La transformation s'effectue avec un rendement quantitatif en produit brut et on isole dans tous les cas, exceptés les acides dérivant du métacrésol et du diméthyl-3,5 phénol, un produit solide de type J. A partir des produits J nous avons préparé les dérivés méthylés K, acétylés L et benzoylés M de certains d'entre eux.

La succession des opérations peut donc se schématiser ainsi :



Les dérivés méthylés K ont été préparés parallèlement par la méthode de DAVIES et MIDDLETON pour les composés dérivant du paracrésol, du métacrésol, du paraméthoxyphénol et du diméthyl-3,4 phénol. Ils sont bien identiques aux produits K correspondants obtenus par la transformation des composés A.

SUBSTITUANTS	A	E	J	K	M
$R_1 = R_3 = R_4 = H$ $R_2 = CH_3$	121°5	267° (déc.)	92°	69°	139°
$R_1 = R_3 = R_4 = H$ $R_2 = OCH_3$	142-3°	212° (déc.)	131°	70°	159°5
$R_1 = R_3 = H$ $R_2 = R_4 = CH_3$	165°	279° (déc.)	100°5	(a)	138°
$R_1 = R_4 = H$ $R_2 = R_3 = CH_3$	176°	242° (déc.)	136°5	145°5	154°
$R_1 = R_2 = R_4 = H$ $R_3 = CH_3$	110°	175° (déc.)	(a)	75°	115°
$R_1 = R_2 = H$ $R_3 = R_4 = CH_3$	166°	210°5 (déc.)	86°5	—	165°
$R_2 = R_4 = H$ $R_1 = R_3 = CH_3$	176°	202°5 (déc.)	(a)	—	(a)

(a) non isolé à l'état solide (reste sous forme d'huile incristallisable).

Dosage et détermination du pKa des acides par pH-métrie

La masse moléculaire de chacun des acides E a été déterminée par un dosage potentiométrique (42) en milieu méthanolique. De plus ces dosages permettent également de mesurer le pKa de ces acides, pH de demi-neutralisation. Ces valeurs ne sont qu'approximatives puisque la neutralisation s'effectue en milieu hydroalcoolique. Néanmoins la courbe de neutralisation de l'acide benzoïque a été enregistrée dans les mêmes conditions, ce qui conduit à une valeur de pKa = 6,5 pour cet acide (pKa = 4,2 dans l'eau et 10,4 dans le méthanol (43)).

Dans le cas des acidese E, nous présentons à titre d'exemple la courbe (figure 3) obtenue pour l'acide E provenant du paracrésol et les différentes valeurs des pKa des acides E sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

ACIDE E	pKa
$R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = CH_3$	5,55
$R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OCH_3$	5,85
$R_1 = R_4 = H$; $R_2 = R_3 = CH_3$	6
$R_1 = R_3 = H$; $R_2 = R_4 = CH_3$	6,2
$R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = CH_3$	5,9
$R_1 = R_2 = H$; $R_3 = R_4 = CH_3$	6,1

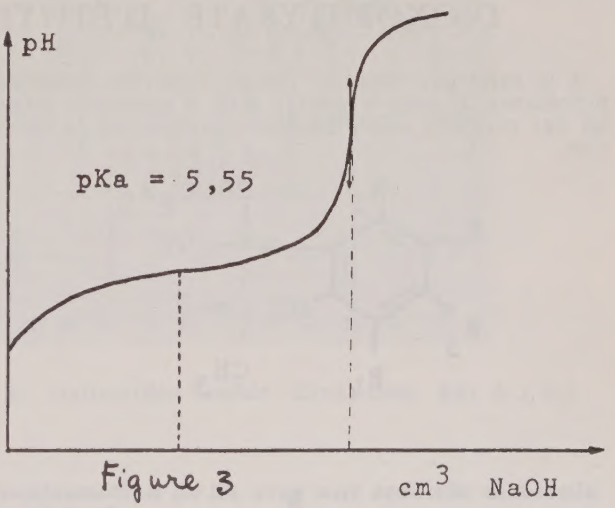
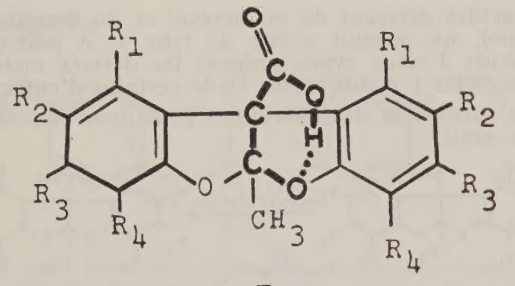


Figure 3



E

L'examen de la variation de pKa en fonction de la nature et de la position des substituants des noyaux aromatiques semble confirmer l'hypothèse de l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire dans la molécule d'un acide E. En effet, la valeur de pKa est dans l'ensemble relativement plus élevée lorsque cette liaison hydrogène est consolidée par une augmentation de la densité électronique des atomes d'oxygène des cycles dihydrofuranniques, augmentation due à l'effet électrodonneur des substituants des noyaux aromatiques (seul le cas où l'acide E provient du métacrésol semble infirmer cette hypothèse).

Réduction des acides E - Obtention des alcools F

Les acides E précédents ont été soumis à l'action du tétrahydruroaluminate de lithium. Par recristallisation dans l'éthanol, on recueille dans chacun des cas un produit solide incolore avec un excellent rendement. L'étude spectroscopique IR de ces alcools F en solution dans CCl_4 donne lieu à la détermination de spectres dont la région ν(O-H) présente le même aspect que celui signalé dans le cas de l'alcool F provenant du paracrésol (figure 2). Les fréquences ν(O-H)*a* et ν(O-H)*l* ne varient pas par dilution, ce qui est un test caractéristique de la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire.

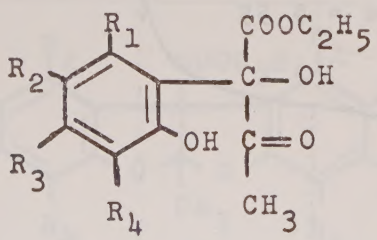
ALCOOL F	Température de fusion	ν(O-H)*l* cm^{-1}	ν(O-H)*a* cm^{-1}	$\Delta\nu$ cm^{-1}
$R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OCH_3$	162°	3634	3598	36
$R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = CH_3$	115°	3635	3596	39
$R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = CH_3$	166°	3635	3596	39
$R_1 = R_3 = H$; $R_2 = R_4 = CH_3$	195°	3634	3594	40
$R_1 = R_2 = H$; $R_3 = R_4 = CH_3$	125°	3634	3592	42
$R_1 = R_4 = H$; $R_2 = R_3 = CH_3$	210°	3635	3592	43

On peut observer que lorsque le nombre des substituants électrorépulsifs des noyaux aromatiques des alcools F augmente de 1 à 2 cela se traduit par une légère augmentation de $\Delta\nu$, c'est-à-dire un léger renforcement de la liaison H intramoléculaire. Mais cette variation de $\Delta\nu$ reste trop petite pour qu'une corrélation nette puisse être établie, ce qui est normal puisque la liaison H étudiée ici doit être faible.

CHAPITRE III *

OBTENTION DE PRODUITS D'ADDITION MOLÉCULE A MOLÉCULE DU DIOXOBUTYRATE D'ÉTHYLE AVEC QUELQUES PHÉNOLS

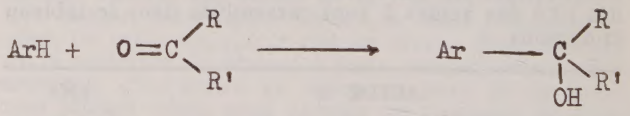
A la suite des résultats décrits dans les chapitres précédents, il nous a semblé utile d'essayer d'isoler un des produits intermédiaires possibles de la réaction.



B

Le composé d'addition molécule à molécule de type B serait particulièrement intéressant, car il permettrait ensuite de préparer par condensation, avec une molécule d'un second phénol, des produits de type A, que par convention nous appellerons A', dans lesquels les noyaux aromatiques proviendraient de deux phénols différents.

Nous avons donc recherché un mode opératoire qui permettrait de mener à bien cette réaction d'hydroxyalcoylation d'un composé aromatique :



réaction qui dans un certains cas, peut se poursuivre par fixation d'une deuxième molécule de composé matique en donnant un produit gemdiarylé :

* : *Pour une description détaillée des résultats concernant ces essais, on se reportera au mémoire de thèse enregistré au C.N.R.S. sous le n° A.O.* 1841.

Les travaux publiés dans la littérature (3, 44, 45, 46, 47, 48, 49) permettent de penser que la condensation d'un dérivé carbonylé, au niveau d'un sommet aromatique libre, s'effectue dans des conditions diverses qui dépendent essentiellement de la réactivité du noyau. Cette réactivité est généralement accentuée par la présence de groupements donneurs d'électrons. La structure du dérivé carbonylé intervient aussi, la transformation étant facilitée lorsque la fonction carbonyle est soumise à un effet électronégatif, ce qui est le cas du groupe carbonyle-2 du dioxobutyrate d'éthyle.

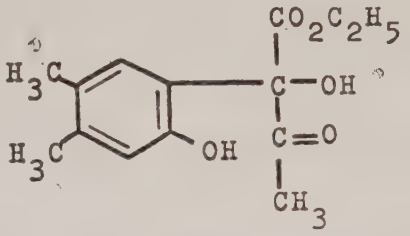
Essayant donc d'adapter les modes opératoires relevés dans la littérature pour des condensations de composés aromatiques avec un composé carbonylé, nous avons effectué de multiples tentatives qui ne se sont pas toutes révélées encourageantes.

C'est en utilisant le chlorure d'aluminium en solution dans l'éther anhydre que nous avons obtenu les meilleurs résultats. Nous n'avons réussi à isoler de corps pur cristallisé que dans le cas où le phénol employé est le diméthyl-3,4 phénol. Nous commencerons donc par exposer les résultats obtenus en condensant le dioxobutyrate d'éthyle avec ce phénol.

I. - Produit d'addition molécule à molécule du dioxobutyrate d'éthyle sur le diméthyl-3,4 phénol

En ajoutant à un mélange équimoléculaire de dioxobutyrate d'éthyle et de diméthyl-3,4 phénol en solution éthérée anhydre maintenue à — 5°, la quantité légèrement excédentaire de chlorure d'aluminium en solution dans l'éther anhydre à 10 %, on obtient, après hydrolyse en milieu acide et départ de l'éther, une huile orangée très visqueuse représentant 45 à 50 % du poids total des réactifs de départ. De cette huile on peut isoler par cristallisation dans l'éthanol le produit A, F = 176°, représentant 25 à 28 % du produit brut de la réaction. L'huile restante débarrassée de l'éthanol est traitée par un mélange d'une partie d'éther éthylique pour deux d'éther de pétrole, ce qui permet d'obtenir un produit solide, incolore B_1, F = 90 - 91° dont le poids représente environ 40 % du produit brut de la réaction.

L'analyse élémentaire quantitative permet de lui faire correspondre la formule brute $C_{14}H_{18}O_5$. De plus, les essais dont nous allons rendre compte permettent de penser que cette substance B_1 est effectivement le produit d'addition molécule à molécule du dioxobutyrate d'éthyle et du diméthyl-3,4 phénol, de type B. La formule développée XIII serait celle de l'hydroxy-2 (hydroxy-2 diméthyl-4,5 phényl)-2 oxo-3 butyrate d'éthyle.



XIII

La fonction carbonyle est mise en évidence par la préparation de la paranitrophényldrazone, Fi = 195°.

A l'aide d'un spectophotomètre Beckman I.R.9, nous avons déterminé le spectre d'absorption infrarouge du solide B_1 (figure 4).

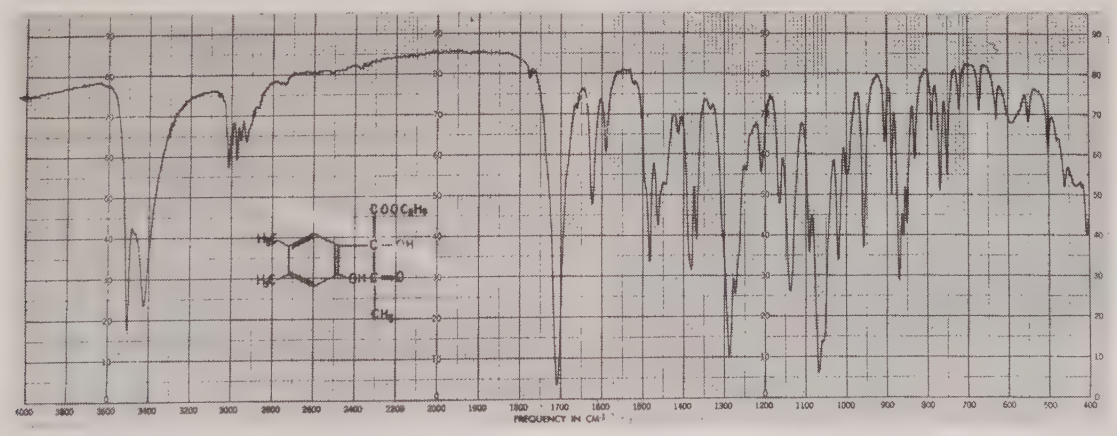


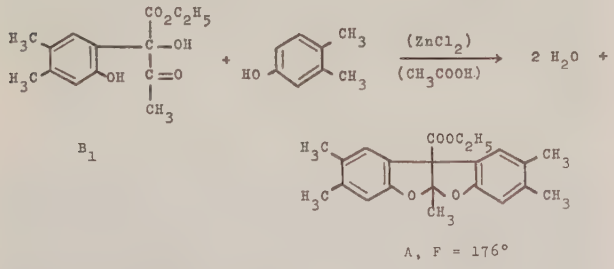
Figure 4: Spectre d'absorption infrarouge du composé B_1 (échantillon solide dilué dans KBr à 3 ‰).

Ce spectre de vibration infrarouge révèle la présence certaine des groupes hydroxyle et carbonyle ainsi que celle d'un noyau benzénique. De plus le spectre n'est pas contradictoire avec la structure XIII de type B proposée pour le corps B_1.

Condensation de B_1 avec une seconde molécule de phénol

Si on condense ce composé avec une deuxième molécule de diméthyl-3,4 phénol dans une solution

de chlorure de zinc anhydre dans l'acide acétique, on obtient avec un rendement de 90 %, le produit de condensation de type A, F = 176° décrit précédemment. Cette condensation pourrait donc être représentée par la réaction :

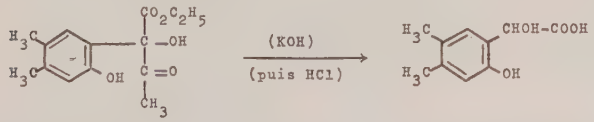


B_1

A, F = 176°

Saponification de B_1

Afin de lever toute ambiguïté sur la structure de B_1, nous avons essayé de préparer par une autre voie un produit de transformation du composé XIII. Par saponification, il doit donner un acide β-cétonique instable qui, par dégradation doit conduire à l'acide hydroxy-2 diméthyl-4,5 mandélique.



Lorsqu'on traite le composé B_1 par de la potasse méthanolique ou même aqueuse, il se dissout à froid en donnant une solution jaune qui par acidification à l'aide d'acide chlorhydrique dilué laisse précipiter un solide jaune amorphe, Fi = 148°, que nous n'avons pas réussi à purifier. Mais nous en avons préparé aisément le sel de S-benzylthiouronium XIV , Fi = 138°.

D'autre part, nous avons préparé par la méthode de BARGER et EWINS (50) améliorée par LA MARNA et GHISLANDI (51) l'hydroxy-2 diméthyl-4,5 mandélate d'éthyle qui saponifié, conduit à l'acide hydroxy-2 diméthyl-4,5 mandélique, que nous n'avons pu purifier, mais dont le sel de S-benzylthiouronium est identique au précédent XIV, Fi = 138°.

Ces essais semblent donc bien indiquer que la structure de type B, XIII, attribuée au composé B_1 est correcte et que l'on est donc en présence du composé d'addition molécule à molécule du dioxobutyrate d'éthyle et du diméthyl-3,4 phénol.

II - Essais de condensations équimoléculaires du dioxobutyrate d'éthyle avec d'autres phénols

En opérant dans les mêmes conditions qu'avec le diméthyl-3,4 phénol, nous avons effectué divers essais de condensation avec le paracrésol, le métacrésol et le diméthyl-2,4 phénol.

Avec ces trois phénols, on obtient une huile jaune orangé dont on sépare aisément, sauf dans le cas du métacrésol, le produit de condensation de type A, en le faisant cristalliser par addition d'éthanol après avoir entraîné l'excès de phénol à la vapeur.

Les différentes tentatives de séparation d'un composé de type B par cristallisation sont demeurées infructueuses. Cela n'a rien d'étonnant car le produit de la réaction est un mélange relativement complexe comme l'indique l'étude chromatographique dont les résultats seront présentés de la façon suivante.

Nous développerons les résultats obtenus dans le cas du paracrésol et nous ne rendrons compte que brièvement de l'étude effectuée avec le métacrésol et le diméthyl-2,4 phénol.

A) Cas du paracrésol

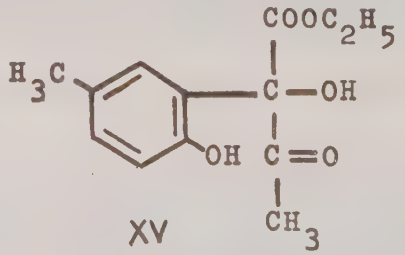
L'huile obtenue après avoir entraîné l'excès de paracrésol à la vapeur représente 48 % du poids des produits de départ. Elle contient 5 % de composé de type A, F = 121°5, séparé par cristallisation dans l'éthanol. La chromatographie sur couche mince de silice, permet d'observer après révélation par vaporisation à l'acide sulfurique concentré, les taches colorées représentées sur la photographie de la figure 5, page 13. (L'éluant est un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle).

Les positions du paracrésol et du produit A purs chromatographiés parallèlement et indiquées sur le schéma de la figure 5 ne sont relevées qu'après passage de la plaque chromatographique à l'étuve à 100° pendant 2 heures.

Les positions des divers constituants peuvent être révélés par un examen en lumière ultra-violette, car ils sont fluorescents. Outre le produit de type A et le paracrésol présents à l'état de traces, on constate la présence d'au moins trois composés, dont celui révélé par la tache violette semble être le plus abondant.

Nous nous sommes proposés d'isoler la substance responsable de cette tache violette en fractionnant le mélange huileux par chromatographie sur couche mince de silice d'une épaisseur de 2 mm selon le mode opératoire préconisé par RITTER (52). Après détermination de la position des divers constituants par examen en lumière UV, on prélève les bandes de silice où se trouvent les divers constituants. La silice est ensuite traitée à l'acétone pour en extraire chacun des constituants du mélange chromatographié. Après avoir chassé le solvant, on obtient des huiles très visqueuses pour chacune des substances correspondant aux taches jaune, violette et verte du chromatogramme. Des essais de cristallisation dans divers solvants sont restés négatifs.

Les produits huileux correspondants aux taches jaune et verte ne sont présents qu'en très petites quantités. Aussi seule l'huile très visqueuse que nous appellerons B_2, contenant le composé révélé en violet sur le chromatogramme a-t-elle été étudiée. Elle représente environ 50 % du mélange chromatographié. Bien que nous n'ayons pas réussi à isoler de composé sous forme d'un solide cristallisé, ni à préparer la paranitrophénylhydrazone, nous pensons que cette huile contient le produit de type B de formule XV et ceci pour les raisons suivantes :



XV

1) L'huile B_2 chauffée à 60° en présence d'un excès de paracrésol au sein d'une solution acétique de

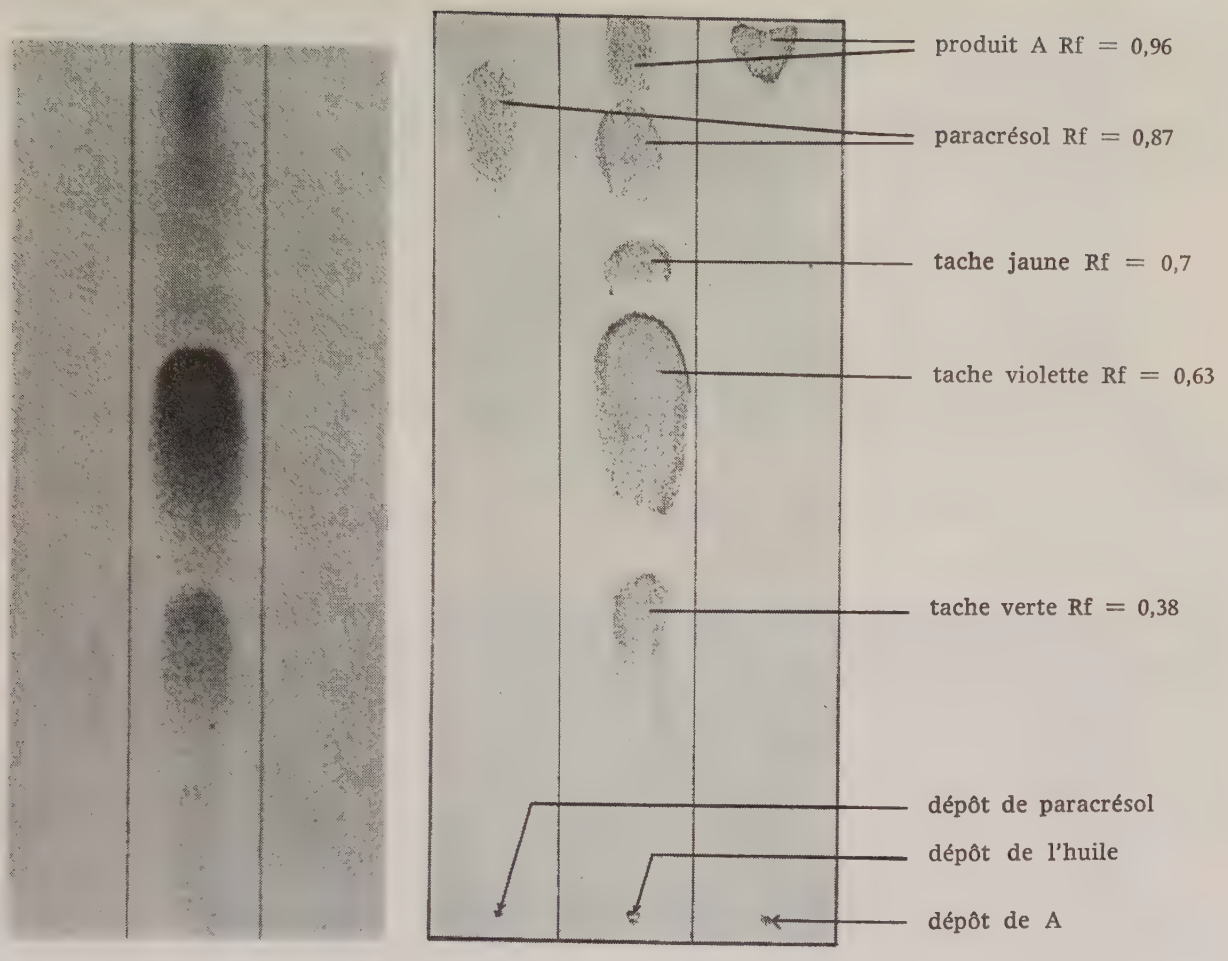


Figure nº 5

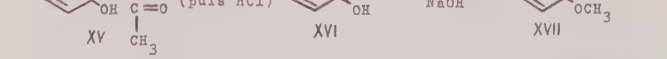
chlorure de zinc donne le produit de type A, F = 121º5, déjà décrit au chapitre I, avec un rendement de 45 %.

Cette substance s'est vraisemblablement formée par fixation d'une molécule de paracrésol sur le composé XV et départ de deux molécules d'eau.

2) L'examen du spectre d'absorption infrarouge de l'huile B_2 (figure 6b), page 14, obtenu à l'aide d'un spectophotomètre Beckman I.R.9 permet de faire les mêmes remarques que celles formulées lors de l'examen du spectre (figure 6a) du produit B_1, qui est le produit d'addition d'une molécule de diméthyl-3,4 phénol à une molécule de dioxobutyrate d'éthyle. On note également la présence de bandes d'absorption pouvant valablement être attribuées aux groupes fonctionnels de la structure XV.

De plus, l'analogie du spectre de B_2 (figure 6b) avec celui de B_1 (figure 6a) pour la région 4000 cm^{-1} - 1200 cm^{-1} notamment, permet de penser que l'huile examinée B_2 contient vraisemblablement le composé de type B, XV, et ceci en quantité importante.

Enfin si cette huile contient le composé XV, sa saponification doit conduire, par scission de l'acide β-cétonique intermédiairement formé, à l'acide hydroxy-2 méthyl-5 mandélique. Effectivement lorsqu'on traite cette huile par la potasse aqueuse ou méthanolique, on obtient une solution colorée en jaune qui par acidification donne avec un rendement de 40 % une substance jaune incristallisable XVI, dont la fusion pâteuse se situe vers 115-120º. Il s'agit bien de l'acide hydroxy-2 méthyl-5 mandélique, puisque traitée par le sulfate de méthyle en milieu alcalin, elle conduit à l'acide méthoxy-2 méthyl-5 mandélique XVII, Fi = 108°.



Cet acide XVII est identique à celui signalé dans la littérature par KINDLER et collaborateurs (53).

Ce dernier résultat montre donc que l'huile B_2 ainsi séparée par chromatographie contient bien le produit d'addition molécule à molécule du dioxobutyrate d'éthyle et du paracrésol. Ainsi la condensation effectuée avec ce phénol au sein de l'éther

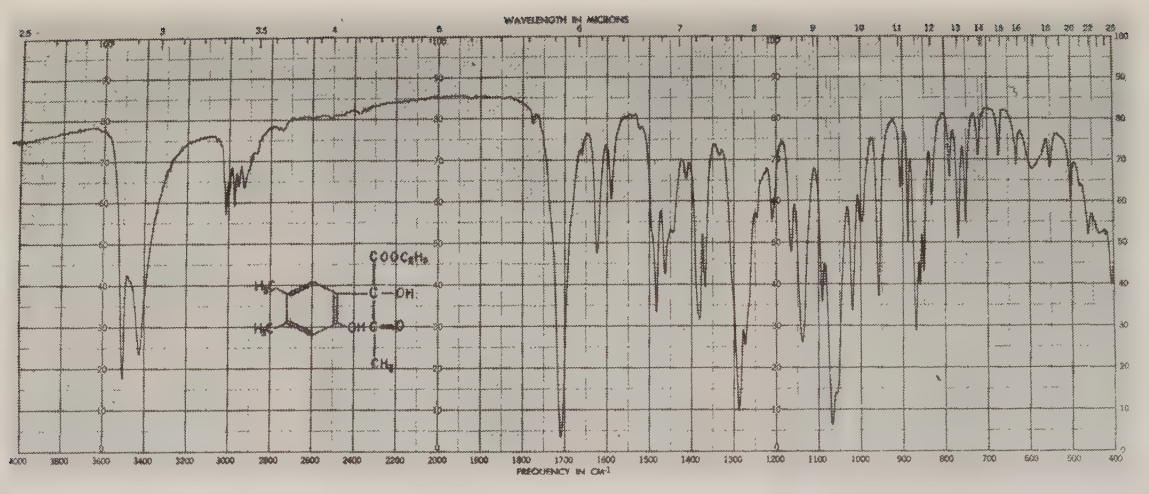


Figure 6 a : Spectre d'absorption I. R. du composé d'addition molécule à molécule du dioxobutyrate d'éthyle et du diméthyl-3,4 phénol B_1 (échantillon solide dilué à 3 ‰ dans pastille de KBr).

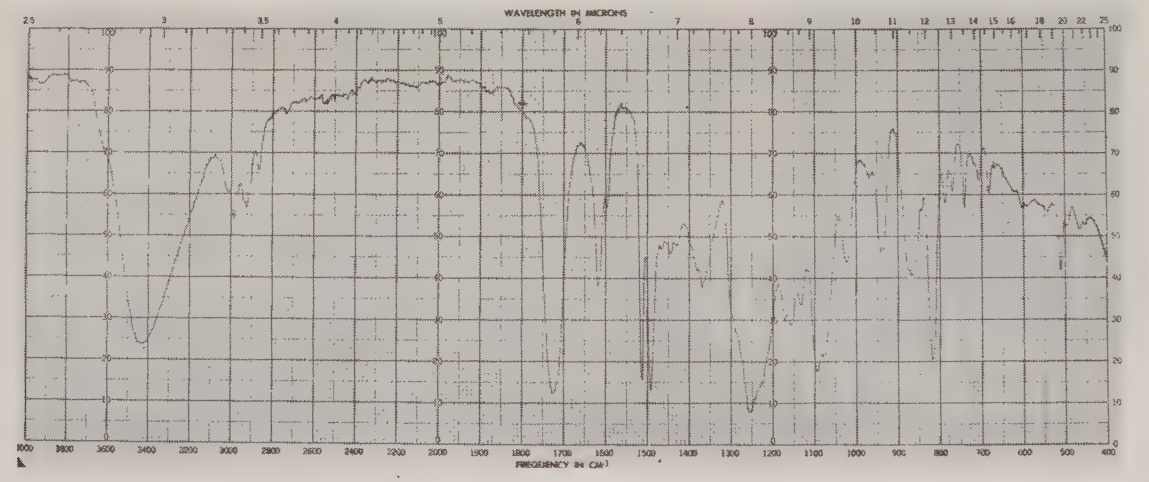


Figure 6 b : Spectre d'absorption I. R. de l'huile B_2 obtenue par addition du paracrésol au dioxobutyrate d'éthyle (échantillon huileux placé dans une cellule sans joint, démontable).

anhydre et en présence de chlorure d'aluminium donne lieu à l'obtention d'une huile qui contient principalement le produit de type B, à côté de petites quantités du produit de type A et de composés non identifiés.

B) Cas du métacrésol et du diméthyl-2,4 phénol

Lorsqu'on soumet les huiles obtenues avec chacun de ces phénols à un fractionnement par chromatographie sur couche mince de 2 mm d'épaisseur, on obtient comme dans le cas du paracrésol des composés huileux incristallisables. Avec ces deux phénols, on obtient les fractions huileuses principales B_3 et B_4 provenant respectivement du diméthyl-2,4 phénol et du métacrésol.

Ces fractions représentent environ 30 % du mélange chromatographié et contiennent les produits de type B, puisque placées en présence d'une deuxième molécule de phénol et chauffées au sein d'une solution acétique de chlorure de zinc, elles conduisent à l'obtention des produits de type A.

*
**

En résumé, l'action du chlorure d'aluminium en solution éthérée sur un mélange équimoléculaire de dioxobutyrate d'éthyle et de l'un des phénols suivants : paracrésol, métacrésol, diméthyl-2,4 et diméthyl-3,4 phénols, conduit à la formation du composé d'addition molécule à molécule de type B recherché. Mais les résultats sont très variables selon le phénol utilisé. Ainsi seul le composé B_1 obtenu avec le diméthyl-3,4 phénol a pu être isolé à l'état solide et purifié. Dans le cas des autres phénols on n'a pu réussir à obtenir le composé de type B à l'état pur. Mais un traitement par chromatographie préparative sur couche mince de silice permet d'en enrichir le produit réactionnel en séparant la majeure partie des autres composés présents.

En classant les phénols selon le rendement décroissant en produit B, on obtient la succession :

Diméthyl-3,4 phénol > paracrésol > diméthyl-2,4 phénol et métacrésol.

Cette classification est en accord avec les résultats obtenus pour les produits de condensation de type A.

Le but recherché étant la préparation de produits de type B pour une mise en œuvre ultérieure, nous pensons que même dans les cas où ces produits n'ont pu être purifiés, l'enrichissement chromatographique est suffisant pour permettre l'utilisation des huiles B_2, B_3, B_4, contenant les produits de type B et débarassées de la plus grande partie des autres constituants. Ce sont les résultats de cette utilisation que nous allons maintenant décrire au chapitre IV.

CHAPITRE IV

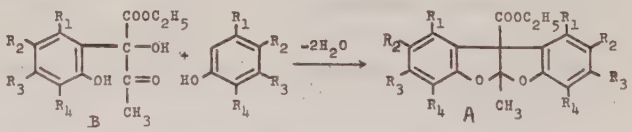
CONDENSATION DES PRODUITS D'ADDITION DE TYPE B AVEC UNE SECONDE MOLÉCULE D'UN PHÉNOL IDENTIQUE OU DIFFÉRENT

Le composé B_1 ou hydroxy-2 (hydroxy-2 diméthyl-4,5 phényl)-2 oxo-3 butyrate d'éthyle, obtenu par addition molécule à molécule du dioxobutyrate d'éthyle et du diméthyl-3,4 phénol, et les fractions chromatographiques B_2, B_3, B_4 enrichies en produit de type B et provenant respectivement du paracrésol, du diméthyl-2,4 phénol et du métacrésol ont été mis en œuvre avec une deuxième molécule de divers phénols.

Ces substances B_1, B_2, B_3, B_4 sont additionnées à une solution de chlorure de zinc anhydre dans l'acide acétique contenant le phénol. Il se développe une coloration intense, bleue ou vert émeraude dans le cas où le phénol utilisé est du paraméthoxyphénol, rouge carmin si le phénol employé est du paracrésol, du métacrésol, du diméthyl-2,4 ou diméthyl-3,4 phénol. La solution est maintenue à 60-70° pendant 6 heures et selon les cas on obtient, parfois par précipitation au sein de la solution, mais plus généralement après neutralisation par une solution de carbonate de sodium, des produits solides, incolores, que l'on purifie par cristallisation dans l'éthanol.

I. - Obtention de produits de type A

Lorsque le phénol mis en œuvre est le même que celui utilisé pour obtenir le composé de type B, on obtient des substances identiques aux produits A décrits précédemment au cours des chapitres I et II. Le bilan réactionnel peut donc être représenté par l'équation :



B_1 et A_1	$R_1 = R_4 = H$	; $R_2 = R_3 = CH_3$
B_2 et A_2	$R_1 = R_3 = R_4 = H$	; $R_2 = CH_3$
B_3 et A_3	$R_1 = R_3 = H$	; $R_2 = R_4 = CH_3$
B_4 et A_4	$R_1 = R_2 = R_4 = H$	; $R_3 = CH_3$

Les deux noyaux aromatiques liés aux cycles dihydrofuranniques proviennent du même phénol. Le tableau ci-dessous rassemble les résultats obtenus.

Produit mis en œuvre	Produit obtenu	RENDEMENTS	
		Calculé à partir du composé B	Calculé à partir du dioxobutyrate de départ
B_1 + diméthyl-3,4 phénol	A_1, F = 176°	90 %	18 %
B_2 + paracrésol	A_2, F = 121°5	45 %	12 %
B_3 + diméthyl-2,4 phénol	A_3, F = 165°	45 %	7 %
B_4 + métacrésol	A_4, F = 110°	30 %	4,5 %

C'est avec le composé B_1, seul produit de type B isolé et purifié que le rendement est maximum et atteint 90 %. De plus, la réaction est beaucoup plus rapide que dans les autres cas et elle est pratiquement terminée au bout d'une heure de chauffage à 60°.

Par comparaison les rendements obtenus avec les huiles B_2, B_3 et B_4 restent satisfaisants dans la mesure où les composés de type B qu'elles contiennent ne sont pas isolés au préalable.

II. - Obtention des produits de type A' et détermination de leur structure

1) Obtention des produits de type A'

Lorsque la solution acétique de chlorure de zinc anhydre à laquelle on ajoute B_1 ou B_2 ou B_3 ou B_4 contient un phénol différent de celui utilisé pour préparer le composé de type B, on obtient une série

de produits solides incolores, A'. Seules les condensations du paraméthoxyphénol avec les fractions B_3 et B_4 provenant respectivement du diméthyl-2,4 phénol et du métacrésol ne conduisent à aucun résultat positif.

Dans le tableau ci-dessous sont rassemblés les points de fusion de ces produits A', ainsi que le rendement de chaque condensation.

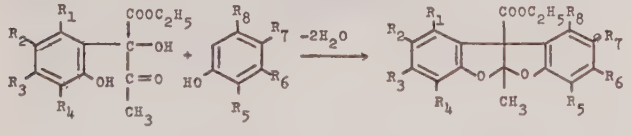
Quel que soit l'ordre selon lequel on condense successivement une molécule de deux phénols diffé-

Produits mis en œuvre	Produit obtenu	RENDEMENT Calculé à partir de B	RENDEMENT Calculé à partir du dioxobutyrate de départ
B_1 + paracrésol	A'_1, F = 90-91°	70 %	14 %
B_1 + diméthyl-2,4 phénol	A'_2, F = 138°	70 %	14 %
B_1 + métacrésol	A'_3, F = 92°	60 %	12 %
B_1 + paraméthoxyphénol	A'_4, F = 112°	30 %	6 %
B_2 + diméthyl-3,4 phénol	A'_1, F = 90-91°	30 %	10 %
B_2 + diméthyl-2,4 phénol	A'_5, F = 123°	30 %	10 %
B_2 + métacrésol	A'_6, F = 83°	20 %	6 %
B_2 + paraméthoxyphénol	A'_7, F = 85-86°	18 %	6 %
B_3 + diméthyl-3,4 phénol	A'_2, F = 138°	30 %	4,5 %
B_3 + paracrésol	A'_5, F = 123°	20 %	3 %
B_3 + métacrésol	A'_8, F = 140°	20 %	3 %
B_3 + paraméthoxyphénol	—	—	—
B_4 + diméthyl-3,4 phénol	A'_3, F = 92°	30 %	4,5 %
B_4 + paracrésol	A'_6, F = 83°	13 %	2 %
B_4 + diméthyl-2,4 phénol	A'_8, F = 140°	20 %	3 %
B_4 + paraméthoxyphénol	—	—	—

rents avec le dioxobutyrate d'éthyle, on obtient toujours le même composé A'.

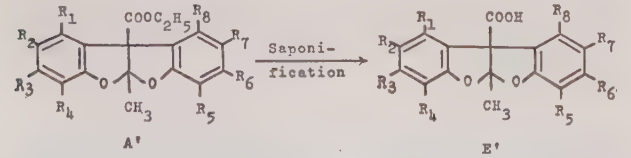
2) Détermination de la structure des produits A'

Les résultats présentés dans le paragraphe précédent ainsi que l'obtention des produits A lors de la condensation des substances B avec une deuxième molécule d'un phénol identique à celui employé pour la préparation de B permettent de penser que la structure des produits A' est également celle de dérivés du benzofuro(2,3-b)benzofuranne. La condensation se serait donc effectuée selon la réaction :



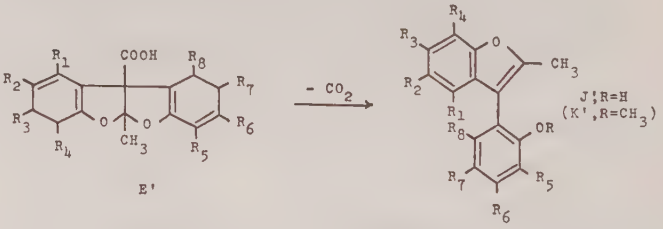
B A'

Pour l'établir avec certitude, nous avons utilisé le même processus que celui qui avait été employé pour élucider la structure des produits A. La saponification des composés A' conduit à l'obtention des acides E' avec un rendement pratiquement quantitatif.



A' E'

Ces acides E' soumis à l'action de l'acide acétique bouillant en présence d'une trace d'acide chlorhydrique concentré donnent lieu à une réaction de décarboxylation et de coupure d'un des deux cycles dihydrofuranniques comme dans le cas des acides E. Ceci permet d'obtenir des dérivés J' du méthyl-2 phényl-3 benzofuranne dont le groupe hydroxyle situé en ortho sur le phényl-3 peut être méthylé à l'aide de sulfate de méthyle en milieu alcalin pour donner les produits K'.

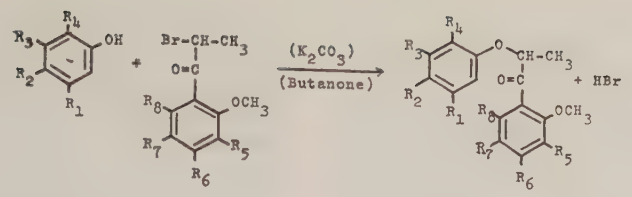


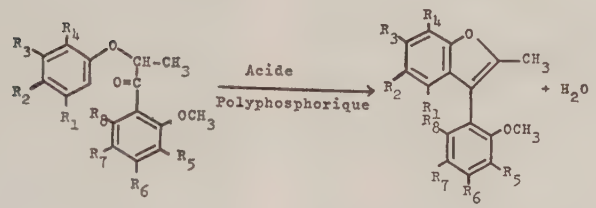
E'

A la différence des produits J résultant de la transformation des composés A, les produits J' obtenus à partir des substances A' restent généralement visqueux et cristallisent mal. Seuls deux de ces composés ont pu être isolés à l'état solide. Par contre la plupart des composés K' se sont révélés plus faciles à isoler à l'état cristallisé, ainsi que toutes leurs combinaisons picriques N' que l'on prépare aisément. Par ailleurs quelques uns des composés J' ont pu être acétylés ou benzoylés.

Ces résultats ont été regroupés dans le tableau page 17.

Pour identifier les composés K', nous avons effectué selon la méthode de DAVIES et MIDDLETON (37) une série de synthèses parallèles dont on peut représenter les dernières étapes par le schéma réactionnel suivant :





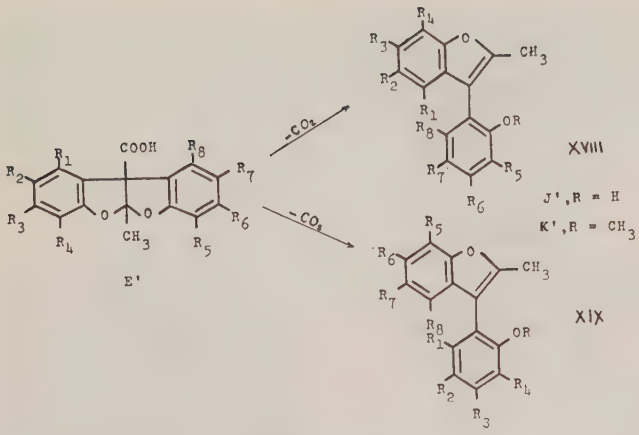
K'

Nature des substituants	A'	E'	J'	K'	N'
$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ $R_2 = R_6 = R_7 = CH_3$	A'_1 F = 90-91°	E'_1 Fi = 235° (déc)	J'_1 F = 92°	K'_1 F = 115-116°	N'_1 Fi = 123°
$R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = H$ $R_2 = R_4 = R_6 = R_7 = CH_3$	A'_2 F = 138°	E'_2 Fi = 220° (déc.)	J'_2 F = 95°	K'_2 F = 115°	N'_2 Fi = 124°
$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ $R_3 = R_6 = R_7 = CH_3$	A'_3 F = 92°	E'_3 Fi = 206° (déc.)	J'_3 (a)	K'_3 (a)	N'_3 Fi = 115°
$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ $R_2 = OCH_3$ $R_6 = R_7 = CH_3$	A'_4 F = 112°	E'_4 Fi = 196° (déc.)	J'_4 (a)	K'_4 F = 67°	N'_4 Fi = 152°
$R_1 = R_3 = R_5 = R_6 = R_8 = H$ $R_2 = R_4 = R_7 = CH_3$	A'_5 F = 123°	E'_5 Fi = 230° (déc.)	J'_5 (a)	K'_5 (a)	N'_5 Fi = 129°
$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = H$ $R_3 = R_7 = CH_3$	A'_6 F = 83°	E'_6 Fi = 200° (déc.)	J'_6 (a)	K'_6 F = 81°	N'_6 Fi = 105°
$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = H$ $R_2 = OCH_3$ $R_7 = CH_3$	A'_7 F = 85-86°	E'_7 Fi = 218° déc.)	J'_7 (a)	K'_7 F = 129°	N'_7 Fi = 128°
$R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = R_8 = H$ $R_3 = R_5 = R_7 = CH_3$	A'_8 F = 140°	E'_8 Fi = 228° (déc.)	J'_8 (a)	K'_8 F = 97°	N'_8 Fi = 110°

(a) composés non isolés à l'état solide cristallisé.

La comparaison des spectres d'absorption infrarouge de ces composés avec ceux des composés K', la détermination du point de fusion de mélange, ou du point de fusion de mélange des combinaisons picriques quand les corps n'ont pu être isolés à l'état cristallisé (K'_3 et K'_5), permet d'identifir avec certitude tous les composés K' excepté K'_8. Il s'agit donc bien de dérivés du méthyl-2 phényl-3 benzofuranne, et ce résultat permet donc d'affirmer que la structure des produits de condensation A' est bien celle de dérivés du méthyl-5a dihydro-5a,10b benzofuro(2,3-b)benzofuranne carboxylate-10b d'éthyle.

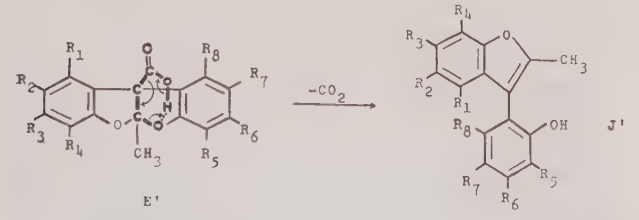
Mais l'intérêt de la détermination de la structure des composés K' ne réside pas seulement dans l'élucidation de la formule des produits A' Elle permet également de préciser quel a été celui des deux cycles dihydrofuranniques affecté par la rupture lors de la réaction de « décarboxylation ». En effet, dans le cas des acides E', l'ouverture de l'un ou l'autre des deux cycles dihydrofuranniques ne conduit pas au même dérivé du méthyl-2 phényl-3 benzofuranne. Puisque les deux noyaux aromatiques proviennent d'un phénol différent, la réaction peut conduire à l'un ou l'autre des composés suivants :



Les premières tentatives de décarboxylation que nous avons effectuées n'ont conduit tout d'abord qu'à l'obtention de composés J' huileux cristallisant difficilement. Nous avons donc pensé dans un premier temps que cette réaction de décarboxylation conduisait à la formation simultanée des deux types de composés J', de formules XVIII et XIX. Mais des essais de chromatographie sur couche mince de silice de ces huiles n'ont jamais permis de déceler la présence de deux composés. D'autre part la méthylation d'une de ces huiles à l'aide de sulfate de méthyle conduit à l'obtention d'un seul composé K' qui s'est généralement révélé plus facile à isoler et à purifier que J'. L'identification du composé K' permet donc de déterminer sans ambiguïté le cycle dihydrofurannique qui s'ouvre et par là d'étudier le mécanisme de cette réaction.

III. - Etude du mécanisme de la réaction de décarboxylation des acides E'

Dans le premier chapitre, nous avons proposé pour la réaction de décarboxylation des acides E accompagnée d'une rupture d'un des deux cycles dihydrofuranniques un mécanisme réactionnel mettant en jeu un transfert électronique concerté à six centres. Dans le cas des acides E', ce mécanisme peut être représenté de la façon suivante :



A l'appui de cette hypothèse, nous avons constaté que la réaction peut s'effectuer, avec des rendements moins bons il est vrai, par simple chauffage des acides E' jusqu'à fusion et cessation du dégagement gazeux.

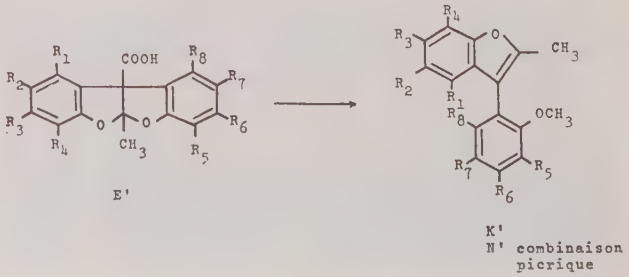
Ce mécanisme implique la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyle de la fonction acide et l'atome d'oxygène de l'un des deux cycles dihydrofuranniques. Dans le cas des acides E où les noyaux aromatiques sont identiques, la liaison hydrogène peut s'établir indifféremment avec l'un ou l'autre des atomes d'oxygène des deux cycles dihydrofuranniques, et la réaction conduit à la formation du même produit J quel que soit le cycle rompu. Par contre dans le cas des acides E' où les noyaux aromatiques sont substitués différemment puisqu'ils proviennent de deux phénols différents, la liaison hydrogène ne s'établit pas indifféremment avec l'un ou l'autre des atomes d'oxygène situés en position 5 et 6. En effet, nous avons mis en évidence que la réaction ne conduit qu'à un seul composé J'. Dans ce cas, si le mécanisme proposé reste valable, la liaison hydrogène ne s'est formée qu'avec un seul des atomes d'oxygène 5 et 6.

Il est également possible de supposer l'existence d'un équilibre entre les deux structures dont la liaison H concerne l'un ou l'autre des atomes d'oxygène 5 et 6. Selon cette hypothèse nous avons réduit l'acide E'$_1$ en alcool F'$_1$ correspondant et nous avons étudié le spectre IR de cet alcool en solution dans CCl_4. Mais la région ν(O-H) est analogue à celle des alcools F, sans dédoublement de la bande associée, ce qui aurait pu être l'indice de l'existence d'un tel équilibre.

Il semble raisonnable d'admettre que cette liaison hydrogène doit faire intervenir en tant qu'accepteur de proton, l'atome d'oxygène dont la densité électronique est relativement plus élevée que l'autre. Selon cette hypothèse la rupture doit donc se produire au niveau du cycle dihydrofurannique accolé au noyau aromatique le plus électrodonneur. Il s'agit du noyau aromatique dont les substituants ont un effet électrodonneur plus important que celui dû aux substituants de l'autre noyau aromatique.

En confrontant la structure des produits K' isolés et cette hypothèse, nous pouvons faire les remarques suivantes :

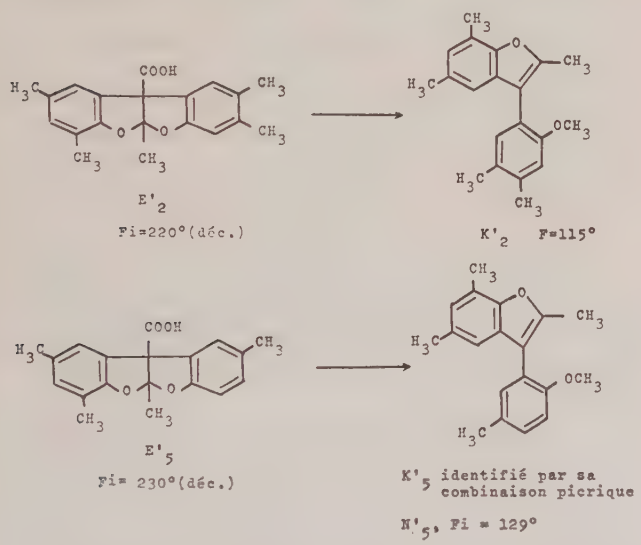
1) La structure des composés K'$_1$, K'$_3$, K'$_4$, K'$_6$ et K'$_7$ permet de penser que la réaction de décarboxylation et de rupture s'est effectuée selon notre hypothèse puisque le cycle dihydrofurannique rompu est celui qui est accolé au noyau aromatique le plus électrodonneur.



SUBSTITUANTS	E'	K'	N'
$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ $R_2 = R_6 = R_7 = CH_3$	E'_1 Fi = 235° (déc.)	K'_1 F = 115-116°	N'_1 Fi = 123°
$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ $R_3 = R_6 = R_7 = CH_3$	E'_3 Fi = 206° (déc.)	K'_3 (a)	N'_3 Fi = 115°
$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ $R_2 = OCH_3$; $R_6 = R_7 = CH_3$	E'_4 Fi = 196° (déc.)	K'_4 F = 67°	N'_4 Fi = 152°
$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = H$ $R_3 = R_7 = CH_3$	E'_6 Fi = 200° (déc.)	K'_6 F = 81°	N'_6 Fi = 105°
$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = H$ $R_2 = OCH_3$; $R_7 = CH_3$	E'_7 Fi = 218° (déc.)	K'_7 F = 129°	N'_7 Fi = 128°

(a) huile visqueuse incristallisable.

2) Par contre les structures des composés K'_2 et K'_5 semblent infirmer notre hypothèse, puisque la rupture a lieu au niveau du cycle dihydrofurannique accolé au noyau aromatique relativement moins électrodonneur que l'autre.

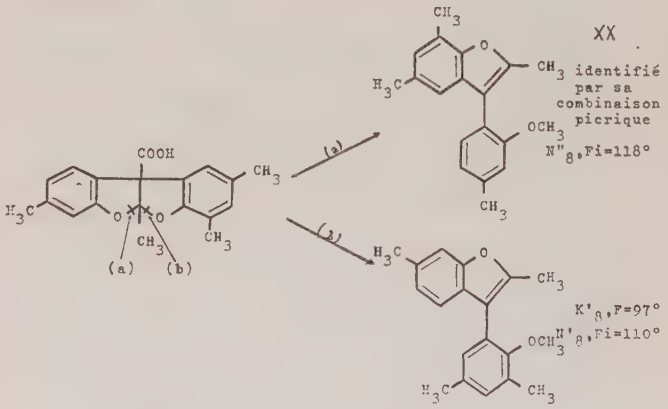


On devrait s'attendre à l'ouverture du cycle dihydrofurannique accolé au noyau aromatique portant deux groupes méthyle en ortho et para de l'atome d'oxygène du cycle dihydrofurannique. Ce noyau provenant du diméthyl-2,4 phénol doit être en effet plus électrodonneur que ceux provenant du paracrésol (E'_5) et du diméthyl-3,4 phénol (E'_2).

La structure des composés K'_2 et K'_5 obtenus semble donc contredire notre hypothèse. Mais ceci peut s'expliquer par le fait que dans la formule des acides E'_2 et E'_5, le noyau aromatique provenant du diméthyl-2,4 phénol possède un groupe méthyle en 7 situé en ortho de l'atome d'oxygène du cycle dihydrofurannique accolé à ce noyau. Le groupe méthyle serait suffisamment volumineux pour empêcher la formation de la liaison hydrogène avec cet atome d'oxygène. Dans ces conditions l'atome d'oxygène de l'autre cycle dihydrofurannique deviendrait l'accepteur de proton préférentiel pour la formation de la liaison hydrogène, ce qui expliquerait donc l'obtention des composés K'_2 et K'_5.

La construction des molécules des acides E'_2 et E'_5 à l'aide de modèles moléculaires montre effectivement que la liaison hydrogène pourrait se faire plus facilement avec l'atome d'oxygène du cycle dihydrofurannique accolé au noyau aromatique portant soit un groupe méthyle en para, soit deux groupes méthyle situés en méta et para de cet atome d'oxygène.

3) Enfin, le composé K'_8, F = 97°, n'a pu être synthétisé par la méthode de DAVIES et MIDDLETON (37). Toutefois selon cette méthode on peut préparer le triméthyl-2,5,7 (méthoxy-2 méthyl-4 phényl)-3 benzofuranne XX qui est l'un des deux isomères susceptibles de se former au cours de la réaction de décarboxylation de l'acide E'_8, selon le cycle dihydrofurannique affecté par la rupture.



Or ce composé XX est huileux et sa combinaison picrique N''_8 a un point de fusion de 118°. Le point de fusion de mélange avec la combinaison picrique N'_8, Fi = 110°, présente une dépression. Donc K'_8 est bien différent de XX. Dans ces conditions on peut admettre que la structure de K'_8 est celle du composé formé par la rupture indiquée (b) dans le schéma précédent. Cette structure confirmerait l'hypothèse que nous avons avancée pour le mécanisme réactionnel de la réaction de décarboxylation des acides E'. Dans le cas de ce dernier acide E'_8, l'effet électrodonneur du noyau aromatique provenant du diméthyl-2,4 phénol l'emporterait sur l'empêchement stérique compétitif du groupe méthyle situé en ortho de l'atome d'oxygène du cycle dihydrofurannique.

L'ensemble de ces remarques permet donc d'apporter des arguments en faveur du mécanisme réactionnel que nous avons suggéré.

BIBLIOGRAPHIE

1 - GUYOT A. et ESTEVA G. - Bull. Soc. Chim., (4), 1908, **3**, 803.

2 - GUYOT A. et ESTEVA G. — C.R. Acad. Sci., 1909, **148**, 564 et 719.

3 - GUYOT A. et BADONNEL V. — C.R. Acad. Sci., 1909, **148**, 847.

4 - GUYOT A. et GRY A. — Bull. Soc. Chim. (4), 1910, **7**, 902.

5 - GUYOT A. et GRY A. — C.R. Acad. Sci., 1909, **149**, 928.

6 - GUYOT A. et ROUSTCHINSKI A. — Bull. Soc. Chim,. (4), 1911, **9**, 331.

7 - ROUSTCHINSKI A. — Thèse de doctorat de l'Université de Nancy, 1911.

8 - GUYOT A. - C.R. Acad. Sci., 1909, **149**, 788.

9 - GUYOT A. et MICHEL E. — Bull. Soc. Chim., (4), 1908, **3**, 803.

10 - GUYOT A. et MARTINET J. — C.R. Acad. Sci., 1913, **156**, 1625.

11 - MARTINET J. — Ann. Chim. (9), 1919, **11**, 15.

12 - MATINET J. et BONNEFOY J. — C.R. Acad. Sci., 1921, **172**, 220.

13 - MARTINET J. et DANSETTE A. — Bull. Soc. Chim., 1929, **45**, 101.

14 - GUYOT A. et MICHEL E. — C.R. Acad. Sci., 1909, **148**, 229.

15 - MICHEL E. — Thèse de doctorat de l'Université de Nancy, 1911.

16 - MARTINET J. et VACHER F. — Bull. Soc. Chim., 1922, **31**, 435.

17 - CERUTTI E. — C.R. Acad. Sci., 1954, **238**, 2540 et 1954, **239**, 1301.

18 - CERUTTI E. — Annales scientifiques de l'Université de Besançon, 1957, **fasc. 3**, 13.

19 - CERUTTI E. — Bull. Soc. Chim., 1957, 980.

20 - CERUTTI E. — Bull. Soc. Chim., 1960, 5.

21 - CERUTTI E. — Bull. Soc. Chim., 1961, 1263 et 1481.

22 - CERUTTI E. — Thèse de doctorat ès Sciences Physiques - Besançon, 1963.

23 - MARTINET A. — C.R. Acad. Sci., 1956, **242**, 2358 et **243**, 278.

24 - MARTINET A. - Annales Scientifiques de l'Université de Besançon, 1957, **fasc. 3**, 27.

25 - MARTINET A. — Thèse de doctorat ès Sciences Physiques, Besançon, 1967.

26 - CERUTTI E. et LAUDE B. — C.R. Acad. Sci., 1963, **256**, 1122.

27 - LAUDE B. — C.R. Acad. Sci., 1965, **260**, 3683.

28 - DENIS W. — Am. Chem., J., 1907, **38**, 561.

29 - DISCHENDORFER O. — Monatsh. Chem., 1940, **73**, 45.

30 - SISIDO K., NOSAKI H. et IWAKO Y. — J. Am. Chem. Soc., 1949, **71**, 2037.

31 - NYSTROM R.F. et BROWN W.G. — J. Am. Chem. Soc., 1947, **69**, 2548.

32 - GAYLORD N.G. — Reduction with complex metal hydrides, Interscience Publishers Inc., New York, 1956, page 322.

33 - TICHY M. — Advances in Organic Chemistry (Methods and Results). Interscience Publishers, John Wiley and sons, New York, 1965, vol. 5, page 115.

34 - FLETT M. St. C. — Spectrochimica Acta., 1957, **10**, 21.

35 - BAGGET N., BUKHARI M.A., FOSTER A.B., LEHMANN J. et WEBBER J.M. — J. Chem. Soc., 1963, 4157.

36 - BISAGNI E. et ROYER R. — Bull. Soc. Chim., 1962, 925.

37 - DAVIES W. et MIDDLETON S. — J. Chem. Soc., 1958, 822.

38 - BUU HOI Ng Ph. et de CLERQ M. — C.R. Acad. Sci., 1948, **227**, 1251.

39 - PENDSE H.K. et LIMAYE S.D. — Rasayanam, 1955, **2**, 80, Chem. Abstr., 1956, 50, 11333 c.

40 - ARDIS A., BALTZLY R. et SCHOEN W. — J. Am. Chem. Soc., 1946, **68**, 591.

41 - PREY V. - Ber., 1942, **75**, 350 et 445.

42 - GRAFF Y., CALANDO J. et GARDIN M.H. — Bull. Soc. Chim., 1961, 1106.

43 - CHARLOT G. — Les Méthodes de la Chimie Analytique. Analyse Quantitative Minérale. Masson et Cie, 1961, 5e édition, p. 516.

44 - MATHIEU J. et ALLAIS J. — Cahiers de Synthèse Organique, (Collection publiée sous la direction de L. Velluz). Masson et Cie, Paris 1957, **3**, page 203.

45 - PAULY H. et SCHANZ H. — Ber., 1923, **56**, 981.

46 - BALFE M.P. et WEBBER W.C. — J. Chem. Soc., 1942, 719.

47 - BAKER W. et BESLY D.M. — J. Chem. Soc., 1939, 199.

48 - QUELET R., CAVARRET J. et PINEAU R. — Bull. Soc. Chim., (5), 1954, **21**, 933.

49 - COILLARD J. — Thèse de doctorat de l'Université de Lyon, 1955.

50 - BARGER G. et EWINS A.J. — J. Chem. Soc., 1909, **95**, 552.

51 - LA MARNA A. et GHISLANDI V. — Gazz. Chim. Ital., 1959, **89**, 1231.

52 - RITTER F.J. et MEYER G.M. — Nature, 1962, **193**, 941.

53 - KINDLER K., METZENDORF W. DSCHI-YIN-KWORK. — Ber., 1943, **76**, 308.

RESUME

En solution acétique de chlorure de zinc, le dioxobutyrate d'éthyle se condense sur deux molécules d'un phénol para ou métasubstitué par un groupement alcoyle ou alcoxyle, avec départ de deux molécules d'eau. Les produits A obtenus sont des dérivés du méthyl-5a dihydro-5a,10bbenzofuro(2,3-b)benzofurannecarboxylate-10b d'éthyle.

La saponification des substances A conduit aux acides E correspondants. L'action d'un mélange bouillant d'acides acétique et chlorydrique concentrés sur les composés E donne lieu à une réaction de décarboxylation accompagnée d'une rupture de l'un des deux cycles dihydrofuranniques. Cette réaction permet d'accéder avec des rendements élevés, à des dérivés du méthyl-2 phényl-3 benzofuranne.

Plusieurs essais d'obtention d'un produit B d'addition molécule à molécule du dioxobutyrate d'éthyle et d'un phénol para ou métasubstitué par un groupement alcoyle ont été tentés. C'est en opérant en présence de chlorure d'aluminium dans l'éther anhydre que l'on obtient les résultats les plus encourageants. Toutefois, seul le produit de type B préparé à partir du diméthyl-3,4 phénol a pu être isolé. Dans le cas de trois autres phénols (paracrésol, métacrésol et diméthyl-2,4 phénol) on obtient un mélange huileux au sein duquel on a pu mettre en évidence la présence d'un produit de type B. L'enrichissement chromatographique de ces huiles permet d'obtenir des fractions utilisables pour les condensations ultérieures.

La condensation des substances B effectuée en solution acétique de chlorure de zinc avec un phénol autre que celui ayant servi à préparer B conduit aux produits A'. Ce sont des dérivés du méthyl-5a,dihydro-5a,10b benzofuro(2,3-b)benzofuranne carboxylate-10b d'éthyle dont les noyaux aromatiques sont différemment substitués.

Un mécanisme réactionnel est proposé pour la réaction de décarboxylation des acides E et E'. Il s'agit d'un transfert électronique concerté circulaire à six centres. A l'appui de cette hypothèse, plusieurs arguments ont été avancés.

ABSTRACT.

In acetic solution of zinc chloride, ethyl α,β-dioxobutyrate condenses on two molecules of a phenol para- or meta-substituted by a methyl or methoxy group, with removal of two molecules of water. The A compounds obtained are derivatives of 5a-methylbenzofuro(2,3-b) benzofuran-10b (5a H)-carboxylic acid ethyl ester.

Saponification of the A substances leads to corresponding E acids. The action of a boiling mixture of concentrated acetic and hydrochloric acids on the E compounds gives a reaction of decarboxylation accompanied by a breaking up of one of the two dihydrofuranic cycles. This reaction makes it possible to obtain 2-methyl-3-phenylbenzofuran derivatives.

Several attempts at obtaining an addition B product (one molecule of ethyl α,β-dioxobutyrate to one molecule of a phenol para-or meta-substituted by a methyl group) have been made. The most encouraging results are obtained by using aluminium chloride in anhydrous ether. However, it has only been possible to isolate the B product prepared from 3,4-dimethyl-phenol. In using three other phenols (p-cresol, m-cresol and 2,4 dimethyl-phenol) an oily mixture is obtained in which the presence of a B product has been revealed .The chromatographic enrichment of those oils gives fractions that can ben used for later condensations.

Condensation of B products carried out in acetic solution of zinc chloride with another phenol than the one used for preparing B leads to A' products. They are derivatives of 5a-methyl benzofuro(2,3-b)benzofuran-10b (5a H)-carboxylic acid ethyl ester whose aromatics rings are substituted in different ways.

A mechanism of reaction is proposed for the decarboxylation reaction of E and E' acids. It is a circular with six centers simultaneous electronic transfer. Several arguments are brought forward in support of this assumption.